

Een fase 2, prospectieve studie van PRM-151 bij patiënten met primaire myelofibrose (PMF), post-polycytemia vera-myelofibrose (post-PV MF), of post-essentiële-trombocytose-myelofibrose (post-ET MF)

Gepubliceerd: 29-07-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Om de effect grootte te bepalen van drie verschillende doseringen PRM-151 op vermindering van beenmergfibrose met * 1 graad in intermediair-1, intermediair-2 en hoog-risico patiënten met PMF, post-PV MF, of post ET-MF die bloedarmoede of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44095

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRM-151G-101

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

beenmerg vervangen door littekenweefsel, Myelofibrose

Aandoening

myelofibrose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Promedior, Inc
Overige ondersteuning: Promedior;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Pentraxin-2, Post-essentiële-trombocytose-myelofibrose, Post-polycytemia vera-myelofibrose, Primaire myelofibrose (PMF)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beenmerg respons, gedefinieerd als het percentage proefpersonen met een afname van beenmerg fibrose score van ten minste één graad volgens de WHO criteria op enig moment gedurende de studie, zoals bepaald door een centraal panel van deskundige hemato-pathologen, geblindeerd voor patiënt, behandeling en tijdstip van biopt.

Secundaire uitkomstmaten

Vergelijking van primaire en secundaire werkzaamheid parameters tussen de doses
Incidentie van bijwerkingen (AE), ernstige bijwerkingen (SAE's), en
veranderingen in de laboratoriumresultaten

Beenmerg verbetering

Hemoglobine verbetering

Bloedplaatjes verbetering

Hematologische verbetering

Symptoom verbetering

Duur van verbetering van alle bovenstaande parameters

Procent van de patiënten met complete respons, gedeeltelijke respons, klinische verbetering, stabiele ziekte en progressieve ziekte volgens IWG-MRT criteria

Verkennde onderzoeks uitkomstmaten:

Been merg

Hematologische en andere ziekte gerelateerde laboratorium parameters

Milt verbetering

DIPSS

Mutagene status en Cytogenetica

Associatie van basislijn PTX-2 niveaus met geselecteerde primaire en secundaire uitkomsten

Evaluatie van potentiële biomarkers van PRM-151 activiteit in beenmerg biopten genomen op baseline, week 12, 24 en 36.

Metten van progressie-vrij en totale overleving.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pentraxin-2 (PTX-2), ook wel genoemd Serum Amyloid eiwit (SAP) is een endogeen eiwit dat in de bloedbaan circuleert. Recente ontdekkingen over de biologie van weefselherstel en fibrose hebben de belangrijke rol die PTX-2 speelt bij het reguleren van processen die een rol spelen in litteken preventie en genezing toegelicht. PTX-2 is een agonist dat bindt aan Fc gamma receptoren op monocyt en promoot hun differentiatie in regulerend macrofagen (Mreg), die functioneren om epitheliale genezing en resolutie van ontsteking en littekenvorming te bevorderen. PTX-2 voorkomt ook de differentiatie van monocyt in pro-fibrotische M2 macrofagen en fibrocyten, daarmee de vorming van fibrose voorkomend. Pre-klinische en klinische gegevens bestaan ter ondersteuning van het onderzoek van PRM-151 in de behandeling van fibrotische ziekten. Myelofibrose [inclusief primaire myelofibrose (MF), post polycythemie Vera (PV)

MF en post essentiële Thrombocythemia (ET) MF] zijn myeloproliferatieve neoplasmas, gekenmerkt door progressieve beenmerg fibrose en daaropvolgende ineffectieve erytropoëse, dysplastische megakaryocyt hyperplasmas, en extramedullary haematopoïese. De typische klinische presentatie bevat duidelijke splenomegalie, progressieve bloedarmoede en constitutionele symptomen. Beenmerg transplantatie is de enige behandeling die MF kan genezen, maar is gekoppeld aan hoge morbiditeit en mortaliteit (Stewart, Pearce et al. 2010); (Ballen 2012). Beenmerg fibrose verdwijnt in patiënten na succesvolle transplantatie zo snel als één maand (Przepiorka, Girat et al. 1998). Tot voor kort was er geen erkende medische therapie voor MF en de meeste patiënten werden behandeld met verschillende combinaties van groeifactoren, immunomodulerende agenten, cytotoxische chemotherapie en steroïden. Geen van deze therapieën gaven significante reacties in de meerderheid van de patiënten. Om deze reden, was er tot voor kort geen medicatie voor MF goedgekeurd. Ruxolitinib is een Janus kinase inhibitor, onlangs goedgekeurd in de VS en de EU voor de behandeling van patiënten met intermediair of hoog-risico myelofibrose, met inbegrip van primaire myelofibrose (PMF), post polycythemie vera myelofibrose (post-PV MF) en post essentiële thrombocythemia (postET MF) (JAKAFI® volledige voorschrijven informatie 2011). Behandeling met ruxolitinib resulteert in een vermindering van milt volume en verbetering van de constitutionele symptomen, maar lijkt geen effect te hebben op de beenmerg fibrose, en symptomen keren binnen één week na stopzetting van het geneesmiddel terug. (Verstovsek 2012) Andere Janus kinase-remmers zijn in klinische ontwikkeling. Er is een duidelijke on vervulde medische noodzaak voor nieuwe therapieën die beenmerg fibrose bij patiënten met myelofibrose met een daaruit voortvloeiende verbetering van bloed beelden en andere met de ziekte verband houdende factoren zouden kunnen verbeteren.

Doel van het onderzoek

Om de effect grootte te bepalen van drie verschillende doseringen PRM-151 op vermindering van beenmergfibrose met * 1 graad in intermediair-1, intermediair-2 en hoog-risico patiënten met PMF, post-PV MF, of post ET-MF die bloedarmoede of trombocytopenie hebben en die niet in aanmerking komen voor, intolerant zijn voor, of een onvoldoende respons hebben op ruxolitinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbel-blinde Fase 2 studie om de werkzaamheid en veiligheid van drie verschillende doseringen PRM-151 in patiënten met PMF en post ET / PV MF te bepalen. Patiënten worden gerandomiseerd naar één van drie doses: 0,3 mg / kg, 3,0 mg / kg of 10 mg / kg van PRM-151. Dit is de tweede fase van een adaptieve studie, zoals gedefinieerd in de FDA Draft Guidance for Industry: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs en Biologics, februari 2010. Wijzigingen aan dosering, schema en regime zijn gemaakt in fase 2 op basis van gegevens uit Fase 1.

Ongeveer 84 proefpersonen met intermediair-1, intermediair-2, of hoog-risico MF die aan de onderzoeksvoorwaarden voldoen zullen geïnccludeerd worden en gerandomiseerd worden naar behandeling met monotherapie PRM-151 in doses van 0,3, 3 of 10 mg / kg IV op dagen 1, 3 en 5 van cyclus 1 en dag 1 van elke volgende cyclus van 28 dagen gedurende negen cycli.

Alle patiënten kunnen overschakelen op een open label extensie en ontvangen 10 mg / kg iedere 4 weken na het voltooiën van 9 cycli van de oorspronkelijk toegewezen behandeling. Tijdens de eerste cyclus na de hoofdstudie zal de patiënt weer een zogenaamde 'loading dose' ontvangen, waarbij ze de studie medicatie op dag 1, 3 en 5 zullen ontvangen. Na afronding van de studie en de data-analyse, worden alle patiënten die nog met PRM-151 behandeld worden overgezet naar de dosis die is geselecteerd voor de toekomstige ontwikkeling op basis van studieresultaten.

Patiënten worden evalueerbaar voor respons geacht als zij ten minste 12 weken studie medicatie hebben ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen via intraveneuze toediening PRM-151 op dag 1 van iedere cyclus van 28 dagen voor een totaal van 9 cycli. In de eerste cyclus ontvangen de patiënten ook op dag 3 en 5 intraveneus PRM-151. Patiënten krijgen 0.3 mg/kg, 3 mg/kg of 10 mg/kg PRM-151, afhankelijk van naar welke groep zij gerandomiseerd zijn.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor een patiënt kan zijn dat er meer bezoeken naar het ziekenhuis plaatsvinden voor het onderzoek, dan standaard is en dat de bezoeken langer duren door extra onderzoeken en de intraveneuze toediening van PRM-151.

Patiënten worden belast met het volgende:

Transfusiedagboek bijhouden (elke visite)

ECG (eenmalig)

Lichamelijk onderzoek (elke visite)

Bloedafname (elke visite)

Beenmergbiopsie (vier maal in 40 weken)

Twee vragenlijsten -Kwaliteit van het leven- (elke visite)

PET CT scan (vier maal in 40 weken)

Infuus PRM-151 (elf maal in 36 weken)

Werkzaamheid van PRM-151 bij patiënten met MF moet nog worden bewezen.

Risico's van PRM-151 (recombinant) kunnen reacties van het lichaam zijn door het ontwikkelen van anti-PRM-151 of door reactie op intraveneuze toediening.

Contactpersonen

Publiek

Promedior, Inc

Hartwell Ave. 101
Lexington MA 02421
US

Wetenschappelijk

Promedior, Inc

Hartwell Ave. 101
Lexington MA 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn op het moment van ondertekening van toestemmingsformulier;
2. Patiënten moeten vrijwillig het toestemmingsformulier ondertekenen;
3. Patiënten een pathologisch bevestigde diagnose van PMF hebben volgens de WHO diagnostische criteria of post ET/PV MF;
4. Ten minste graad 2 beenmerg fibrose volgens de WHO gradering van beenmerg fibrose;
5. Intermediate-1, Intermediate-2 of hoog risico op ziekte volgens het IWG-MRT dynamische internationale prognostische scorings systeem;

6. een biopsie van het beenmerg moet worden uitgevoerd binnen vier weken vóór cyclus 1 dag 1 behandeling om de basislijn fibrose score vast te stellen;
7. Patiënt mag geen kandidaat zijn voor ruxolitinib op basis van: a. bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$, Of b. Hgb $< 100 \text{ g / L}$, met ontvangst van $\ast 2$ eenheden PRBC in de 12 weken voor de studie, en intolerant voor of geen goede reactie op ruxolitinib;
8. Patiënt moet een ECOG Performance Status van 0-2 hebben;
9. Levensverwachting van ten minste twaalf maanden;
10. Ten minste vier weken tussen de laatste dosis van enige medicatie voor myelofibrose gericht tegen MF (inclusief onderzoeks therapieën) en start van de studie;
11. Herstel tot $\ast$ graad 1 of basislijn van elke toxiciteit toe te schrijven aan voorafgaande systematische behandelingen, met uitzondering van alopecia;
12. Vrouwen van vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als een seksueel volwassen vrouw niet operatief gesteriliseerd of niet post-menopauzaal voor ten minste 24 achtereenvolgende maanden als $\ast 55$ jaren of 12 maanden als > 55 jaar, moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen vier weken vóór de eerste dosis van studie medicatie en moeten instemmen met het gebruik van adequate methoden voor geboortebeperving gedurende de studie. Zeer effectieve methoden van anticonceptie zijn onder meer; gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met de remming van de ovulatie door orale, intravaginale, of transdermale toediening; alleen progestageen hormonale anticonceptie in verband met de remming van de ovulatie door orale, injecteerbare of implanteerbare administratie; spiraaltje; hormoon vrijgevend spiraal; bilaterale eileiders occlusie; partner vasectomie, en totale onthouding (alleen als totale onthouding is de beste methode, voorkeur heeft en de gebruikelijke levensstijl is van de patiënt). Adequate anticonceptie dient te worden voortgezet tot 28 dagen na de laatste dosis van de studie medicatie.
13. Capaciteit om te voldoen aan de studie bezoek schema en alle eisen van het protocol;
14. Goede orgaanfunctie zoals aangetoond door het volgende:
 - $\ast$ ALT (SGPT) en/of AST (SGOT) $\ast 3 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of $\ast 4 \times$ ULN (als volgens beoordeling van de behandelende arts, het wordt verondersteld te worden veroorzaakt door aan MF gerelateerde extramedullaire Haematopoiese [EMH]);
 - $\ast$ Directe bilirubine $\ast 1.5 \times$ ULN; of $\ast 2 \times$ ULN (als volgens de beoordeling van de behandelende arts het wordt verondersteld te worden veroorzaakt door aan MF gerelateerde EMH);
 - $\ast$ Serum creatinine $\ast 2,5 \times$ ULN.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. witte bloedcellen $> 25 \times 10^9/L$ of $> 10\%$ perifere bloed blasten;
2. andere invasieve maligniteiten binnen de laatste 3 jaar, met uitzondering van niet-melanoom huidkanker en gelokaliseerde genezen prostaat en cervicale kanker;
3. geschiedenis van beroerte, instabiele angina pectoris, myocard infarct of ventriculaire aritmie waarvoor medicatie of mechanische controle nodig is in de laatste 6 maanden;
4. de aanwezigheid van actieve ernstige infectie;
5. Elke ernstige, niet stabiele medische of psychiatrische aandoening die zou voorkomen

(volgens beoordeling van de onderzoeker) dat de patient het toestemmingsformulier tekent of enige conditie, waaronder de aanwezigheid van afwijkende labwaarden, waardoor de patiënt een onacceptabel risico loopt wanneer hij/zij zou deelnemen aan de studie of de interpretatie van de data verkregen uit de studie verstoort;

6. bekende geschiedenis van humaan immunodeficiëntie virus (HIV), of bekende actieve hepatitis A, B of C-infectie;

7. orgaan transplantatie ontvangers anders dan beenmergtransplantatie;

8. zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-06-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PRM-151
Generieke naam:	Recombinant humaan Pentraxin-2

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-001718-80-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01981850
CCMO	NL54158.078.15